

EP00/8880

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D 01 NOV 2000	
WIPO	PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

EJU

Aktenzeichen: 199 43 443.3

Anmeldetag: 11. September 1999

Anmelder/Inhaber: Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH, Mainz/DE

Bezeichnung: Vorrichtung und Verfahren zur Planarisierung von
Titerplatten in Screening- und/oder Synthesysteme-
men

IPC: G 01 N 1/36



Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 10. Oktober 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Faus?

EM 130-99
09.09.99

Institut für Mikrotechnik Mainz GmbH
Carl-Zeiss-Str. 18-20
55129 Mainz

Vorrichtung und Verfahren zur Planarisierung von Titerplatten in Screening -
und/oder Synthesesystemen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung, wie Screening- und/oder Synthese-System, zur Durchführung mindestens einer Grundoperation, wie Zugabe, Abgeben, Überführen, Umsetzen, Detektieren, an in Reaktionsgefäßen eines Substanzträgers, insbesondere einer Titerplatte, enthaltenen Proben mit mindestens einer Aufnahmeeinrichtung zur Aufnahme des Substanzträgers und ein entsprechendes Verfahren.

Derartige Screening- und/oder Synthese-Systeme dienen beispielsweise in der Gentechnik und Proteinchemie (Hochdurchsatz-Screening), der Molekularbiologie, der kombinatorischen Chemie und der pharmazeutischen Wirkstoffforschung zur parallelen Durchführung einer der Grundoperationen, wie beispielsweise Zugabe, Abgeben, Überführen, Mischen, Umsetzen, Filtrieren, Verdampfen, Bestrahlen, Wärmetauschen, Detektieren, in Reaktionsgefäßen eines Substanzträgers, insbesondere einer Titerplatte. Die parallele Versuchsdurchführung schließt auch eine parallele Dosierung der vorzugsweise flüssigen Proben sowie eine parallele meist optische Fluoreszenzmessung und Auswertung der Versuchsergebnisse ein. Hierzu weisen die bekannten Titerplatten standardisierte äußere Abmessungen und eine Anzahl von beispielsweise 96- bis zu 1536-Reaktionsgefäßen auf. Bei derartigen Titerplatten handelt es sich um großflächige und komplexe Bauteile, die üblicherweise durch Spritzgießen in großen Stückzahlen kostengünstig hergestellt werden.

Kernproblem der spritzgußtechnischen Herstellung der Titerplatte ist eine hierdurch bedingte Durchbiegung bzw. Unebenheit der Grundfläche der Titerplatte, wobei der technische Aufwand zur Herstellung von ebenen Titerplatten mit steigender Zahl von Reaktionsgefäßen zunimmt. Beispielsweise liegt die Ebenheit der Grundfläche bei einer Titerplatte mit 96 Reaktionsgefäßen und Abmessungen von etwa 12 x 8 cm² im Vergleich zu einer ebenen Fläche bei einem Maximalwert der Durchbiegung von typischerweise 0,5 bis 1 mm. Generell wird durch die Unebenheit der Titerplatte die Funktionalität von Screening- und/oder Synthesesystemen bestimmt. Einerseits wird hierdurch die Dosiergenauigkeit der Probenaufnahme in das Reaktionsgefäß limitiert, da einzelne Tropfen der Probe nicht mehr ins gewünschte Reaktionsgefäß treffen. Andererseits wird hierdurch auch die Zuverlässigkeit der parallelen optischen

Auswertung der Versuchsergebnisse negativ beeinflusst, da durch die Durchbiegung der Titerplatten unterschiedliche Abstände zwischen Meßobjektiv und Reaktionsgefäß hervorgerufen werden, die bei der parallelen Detektion der Versuchsergebnisse zu unterschiedlichen Lagen der Foki der Meßobjektive in den einzelnen Reaktionsgefäßen führen.

Aufgabe der Erfindung ist es daher eine derartige Screening- und/oder Synthesevorrichtung mit Aufnahmeeinrichtung zur Aufnahme mindestens eines Substanzträgers, insbesondere mindestens einer Titerplatte, und ein Verfahren anzugeben, so daß herstellungsbedingte Durchbiegungen und Unebenheiten von Titerplatten vor dem Durchführen der Grundoperationen, vor allem vor dem parallelen Dosieren der Reaktionsgefäße und dem parallelen Detektieren der Reaktionsergebnisse, ausgeglichen bzw. beseitigt sowie die beschriebenen Nachteile vermieden werden.

Die erfindungsgemäße Lösung bezüglich der Vorrichtung dieser Aufgabe besteht darin, daß die Aufnahmeeinrichtung eine Planarisierungseinrichtung aufweist, die den Substanzträger vor dem Durchführen der Grundoperation durch Beaufschlagen mit einer Andrück- und/oder Anziehungskraft auf eine ebene Auflagefläche planarisiert.

Das hierbei einzusetzende erfindungsgemäße Verfahren gemäß den Ansprüchen 16 und 17 besteht darin, daß der Substanzträger vor dem Durchführen der Grundoperation in der Aufnahmeeinrichtung mit einer Planarisierungseinrichtung durch Beaufschlagen mit einer Andrück- und/oder Anziehungskraft auf eine ebene Auflagefläche planarisiert wird.

Durch die erfindungsgemäße Aufnahmeeinrichtung eines Screening- und/oder Synthesystems mit Planarisierungseinrichtung werden herstellungsbedingte Durchbiegungen und/oder Unebenheiten der für die parallele Versuchsdurchführung in Screening- und/oder Synthesystemen einzusetzenden großflächigen Titerplatte mit einer Vielzahl von Reaktionsgefäßen über die gesamte Grundfläche der Titerplatte ausgeglichen oder beseitigt. Generell wird durch die Erfindung die Funktionalität von hochintegrierten Screening- und/oder Synthesystemen mit einer Vielzahl von Kanälen verbessert, da Titerplatten mit herstellungsbedingten

Durchbiegungen ohne Probleme eingesetzt werden können. Insbesondere wird die Zuverlässigkeit der parallelen Dosierung der Proben in die Reaktionsgefäße über der gesamten Grundfläche der Titerplatte verbessert, da durch die Beseitigung der Durchbiegungen bzw. Unebenheiten der Titerplatte die relative Lage der Reaktionsgefäße zueinander definiert und damit die Treffergenauigkeit der Proben sichergestellt ist. Damit wird auch eine exaktere Dosierung des Probenvolumens in die Reaktionsgefäße erreicht. Ferner wird hierdurch die Zuverlässigkeit der parallelen optischen Auslesung bzw. Detektion der Versuchsergebnisse der durchgeführten Grundoperationen deutlich verbessert, da die Lage des Probenvolumens und damit die Lage der Foki der einzusetzenden Meßobjektive in den Reaktionsgefäßen der Titerplatte über der gesamten Grundfläche der Titerplatte vereinheitlicht bzw. parallelisiert ist.

Nach einer ersten besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung weist die Planarisierungseinrichtung zum Andrücken und/oder Anziehen des Substanzträgers auf die Auflagefläche eine Unterdruckeinrichtung auf. Die Unterdruckeinrichtung dient zum Anlegen eines Unterdrucks an die in der Aufnahmeeinrichtung aufgenommenen Titerplatten. Hierdurch werden die Titerplatten auf die ebene Auflagefläche angedrückt bzw. angezogen.

Nach einer konstruktiv besonders vorteilhaften Ausführungsform weist die Unterdruckeinrichtung mindestens einen mit der Auflagefläche in Verbindung stehenden Vakuumkanal auf, der mit einer Unterdruckquelle in Verbindung steht. Die Unterdruckeinrichtung wird hierzu vorzugsweise über einen Vakuumstutzen mit der Unterdruckquelle verbunden, so daß lediglich eine Vakuumpumpe zum Evakuieren der Unterdruckeinrichtung und damit zum Andrücken und/oder Anziehen der Titerplatte auf die ebene Auflagefläche ausreicht. In der bevorzugten Ausführungsform wird der Unterdruck während der Durchführung der Grundoperation gehalten. Auch denkbar ist, daß der Unterdruck lediglich solange an die ebene Auflagefläche angelegt bleibt, bis die Durchbiegung der Titerplatte beseitigt ist.

Nach einer anderen konstruktiv besonderen vorteilhaften Ausführungsform ist der Vakuumkanal in einer ebenen Auflageplatte derart angeordnet, daß die Auflageplatte auf der dem Substanzträger zugewandten Aufлагeseite mehrere Ansaugnuten

aufweist. Durch die vorzugsweise auf der Auflageseite verteilt angeordneten Ansaugnuten wird die Titerplatte mit ihrer gesamten Grundfläche, also flächenhaft, auf die ebene Auflagefläche angezogen bzw. angedrückt. Auch denkbar ist, daß in der Auflageseite der Auflageplatte Vakuumdichtungen integriert sein können, um die Unterdruckquelle abschalten und dennoch nach dem Verschließen der Unterdruckeinrichtung mittels eines Vakuumverschlusses einen dauerhaften Unterdruck an den Substanzträger anlegen zu können.

Bei dieser Ausführungsform bildet die Auflageseite der Auflageplatte die Auflagefläche.

Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform ist zwischen dem Substanzträger und der Auflageseite der Auflageplatte eine Vakuumplatte angeordnet, wobei die Oberseite der Vakuumplatte die Auflagefläche bildet. Auch diese Ausführungsform ermöglicht ein flächenhaftes Anziehen der Titerplatte, da die Vakuumplatte zum homogenen Anziehen des Substanzträgers mindestens eine poröse Schicht aufweist. Die poröse Schicht kann beispielsweise aus Sintermetall, Kunststoff oder einem anderen geeigneten Material bestehen. Hierdurch entstehen auf der Oberseite der Vakuumplatte eine Vielzahl von mit der Schicht in Verbindung stehende Ansaugöffnungen.

Nach einer weiteren anderen bevorzugten Ausführungsform weist die Planarisierungseinrichtung zum Andrücken des Substanzträgers auf die Auflagefläche eine mit Kraft beaufschlagbare Andruckplatte auf. Hierdurch wird eine gerichtete von der Andruckplatte in Richtung der Titerplatten weisende Presskraft derart erzeugt, daß die Titerplatten auf die ebene Auflagefläche gedrückt werden.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausführungsform ist die Andruckplatte von oben durch mechanische Kraft beaufschlagbar. Hierdurch wird die Andruckplatte von oben auf die Titerplatte gepresst, die hierdurch planarisiert wird.

Nach einer weiteren besonders vorteilhaften Ausführungsform ist die Andruckplatte durch elektromagnetische Kraft beaufschlagbar. Bei dieser Ausführungsform sind vorzugsweise in der Andruckplatte und/oder in der ebenen

Auflagefläche Magnete anzuordnen, die zum Beseitigen der Durchbiegung der Titerplatte einen elektromagnetischen Kraftschluss erzeugen. Vorteilhafterweise sind hierbei auch Elektromagnete einzusetzen, da hierdurch die Möglichkeit gegeben ist, den Kraftschluss nach der Beseitigung der Durchbiegung der Titerplatte wieder zu lösen, um beispielsweise die Titerplatte innerhalb des Screening- und/oder Synthesesystems zu einer weiteren Aufnahmeeinrichtung zur Durchführung einer der genannten Grundoperationen, wie beispielsweise Zugeben, Abgeben, Überführen, Mischen, Umsetzen, Filtrieren, Verdampfen, Bestrahlen, Wärmetauschen, Detektieren, weiterzubefördern.

Ein besonderer Gedanke der Erfindung besteht darin, daß nur Teilbereiche der Titerplatten mit einer Andrück- und/oder Anziehungskraft auf eine ebene Auflagefläche beaufschlagt und damit planarisiert werden. Hierzu weist in einer bevorzugten Ausführungsform die Andruckplatte zum Andrücken des Substanzträgers auf die ebene Auflagefläche mehrere Andruckstifte auf. Auch denkbar ist, daß hierzu in der Auflageplatte nur in lokalen Bereichen Magnete oder Ansaugnuten bzw. -öffnungen angeordnet werden.

Um eine Beschädigung der Reaktionsgefäße der Titerplatte zu vermeiden, sind die Andruckstifte derart auf der Andruckplatte verteilt angeordnet, daß sie auf Wandbereiche zwischen zwei Reaktionsgefäßen des Substanzträgers aufdrücken.

Ein anderer besonderer Gedanke der Erfindung besteht darin, die Ausgestaltung der Andruckplatte den Anforderungen der jeweils durchzuführenden Grundoperationen anzupassen. In einer bevorzugten Ausführungsform weist hierzu die Andruckplatte mindestens eine Ausnehmung derart auf, daß für die Durchführung mindestens einer der in Anspruch 1 genannten Grundoperationen die Reaktionsgefäße frei zugänglich sind.

Als für die Herstellung der Ausnehmungen besonders einfache Ausführungsform, sind die Ausnehmungen als auf der Andruckplatte in gleichem Rastermaß wie die Reaktionsgefäße auf dem Substanzträger angeordnete Bohrungen ausgebildet. Hierdurch wird beispielsweise das Zugeben oder Abgeben einer vorzugsweise

flüssigen Probe von oben in die bzw. aus den Reaktionsgefäßen der Titerplatte ermöglicht.

Ein anderer besonderer Gedanke der Erfindung besteht darin, den inneren Aufbau der Auflageplatte mit ebener Auflagefläche und gegebenenfalls der Vakuumpalte den Anforderungen der jeweils durchzuführenden Grundoperationen anzupassen. In einer hierzu bevorzugten Ausführungsform für eine Meßstation des Screening- und Synthesystems weist die Auflageplatte und/oder Vakuumpalte zur Aufnahme und/oder zum Anschluß von Detektionselementen eine Vielzahl von Meßkanälen auf, die in gleichem Rastermaß wie die Reaktionsgefäße auf dem Substanzträger angeordnet sind. Zum einen sind hierdurch optische Fluoreszenzmessungen vorzugsweise in Transmission von unten durch den Boden der Titerplatte hindurch ermöglicht, wobei die Meßkanäle derart ausgeführt werden, daß der Strahlengang nicht beeinträchtigt ist. Zum anderen können unter Verwendung einer zuvor beschriebenen als Lochplatte ausgeführten Andruckplatte die optischen Messungen auch von oben durch die Probe hindurch in Transmission durchgeführt werden, wobei optische Meßelemente, wie beispielsweise optische Detektorelemente, in den Meßkanälen oder diesen direkt gegenüberliegend außerhalb der Auflageplatte angeordnet werden. In einer hierzu bevorzugten Ausführungsform besteht die Auflageplatte und/oder zumindest der Boden der Auflageplatte aus transparentem Material, wie beispielsweise Kunststoff, Glas oder Quarzglas. Auch denkbar ist, daß die in der Auflageplatte angeordneten Meßkanäle derart, beispielsweise mit einem Vakuumstutzen, ausgeführt werden, daß sie direkt als Vakuumkanäle verwendbar sind.

Weitere Ziele, Vorteile, Merkmale und Anwendungsmöglichkeiten der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung mehrerer Ausführungsbeispiele anhand der Zeichnungen. Dabei bilden alle beschriebenen und/oder bildlich dargestellten Merkmale für sich oder in beliebiger sinnvoller Kombination den Gegenstand der Erfindung, auch unabhängig von ihrer Zusammenfassung in den Ansprüchen oder deren Rückbeziehung.

Es zeigen:

- Figur 1 a) einen Schnitt und b) eine Draufsicht auf einen Ausschnitt einer planarisierten Titerplatte mit 1536 Reaktionsgefäßen.
- Figur 2 einen Schnitt einer Titerplatte gemäß Figur 1 mit herstellungsbedingter Durchbiegung.
- Figur 3 Titerplatte gemäß Figur 2 in einer Aufnahmeeinrichtung eines Screening- und/oder Synthese-Systems mit einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Planarisierungseinrichtung für eine Dosierstation.
- Figur 4 Titerplatte gemäß Figur 2 in einer Aufnahmeeinrichtung eines Screening- und/oder Synthese-Systems mit einer weiteren Ausführungsform der erfindungsgemäßen Planarisierungseinrichtung für eine Meßstation.
- Figur 5 eine Andruckplatte zur Planarisierung von Titerplatten für eine Dosierstation.
- Figur 6 eine Andruckplatte zur Planarisierung von Titerplatten für eine Meßstation.
- Figur 7 Andruckstifte zur Planarisierung von Titerplatten für eine Meßstation.

Die Figur 1 zeigt einen ideal ebenen Substanzträger 1 in Form eines Ausschnitts von 96 Reaktionsgefäßen 2 aus einer Titerplatte 1 mit 1536 Reaktionsgefäßen 2 und Titerplattenboden 3, wobei die Reaktionsgefäße 2 durch Wandbereiche 4 voneinander getrennt sind, sowie mit ebener Grundfläche 5. Generell weisen Titerplatten 1 einen Titerplattenrahmen 1a und standardisierte äußere Abmessungen auf, wobei die Reaktionsgefäße 2 mit vorgegebenem Probenvolumen und Rastermaß in einer Matrixanordnung angeordnet sind. Die in Figur 1 gezeigte Titerplatte 1 weist eine Grundfläche 5 von etwa 8 x 12 cm, ein Rastermaß von 2,25 mm und ein Probenvolumen von etwa 1 µl auf. Derartige Titerplatten 1 werden durch Spritzgießen hergestellt und weisen, da es sich bei Titerplatten 1 um großflächige

und komplexe Bauteile handelt, herstellungsbedingte Durchbiegungen 6 und/oder Unebenheiten auf, wie dies die Figur 2 zeigt.

Die Titerplatten 1 werden in Figuren 3 bis 7 extrem vereinfacht dargestellten Screening- und/oder Synthese-Systemen in verschiedenen Bereichen, wie beispielsweise in der Gentechnik und Proteinchemie (Hochdurchsatz-Screening), der Molekularbiologie, der kombinatorischen Chemie und der pharmazeutischen Wirkstoffforschung zur parallelen Durchführung von verschiedenen Grundoperationen, wie beispielsweise Zugeben, Abgeben, Überführen, Mischen, Umsetzen, Filtrieren, Verdampfen, Bestrahlen, Wärmetauschen, Detektieren, an in den Reaktionsgefäßen 2 enthaltenen vorzugsweise flüssigen Proben eingesetzt.

Hierzu weisen die bekannten Screening- und/oder Synthese-Systeme meist mehrere hintereinander angeordnete automatisierte Arbeitsstationen mit entsprechenden Aufnahmeeinrichtungen 20 für die Titerplatte 1 auf. Typische Arbeitsstationen eines Screening- und/oder Synthese-Systems sind eine in Figuren 3 und 5 vereinfacht dargestellte Dosierstation 20a mit vorzugsweise auf einem Pipettiersystem beruhenden Mehrfach-Parallel-Dosiersystem zur kontrollierten Flüssigkeitsabgabe bzw. -aufnahme in die Reaktionsgefäße 2 und eine in Figuren 4, 6 und 7 vereinfacht dargestellte Meßstation 20b mit beispielsweise einem auf einer CCD-Kamera oder eines konvokalen Mikroskops beruhenden Mehrfach-Parallel-Meßsystems zur Messung und Auswertung der Versuchsergebnisse der durchgeführten Grundoperationen.

Für die Durchführung von optischen Transmissionsmessungen durch den Boden 3 der Titerplatte 1 hindurch bedarf es dünner und transparenter Böden 3, die den optischen Strahlengang nicht beeinträchtigen dürfen. Neben der Bodendicke, der optischen Transparenz und der Bodenrauhigkeit beeinflusst insbesondere auch die Ebenheit des Bodens 3 die Reproduzierbarkeit der optischen Messung, da durch die in Figur 2 gezeigte Unebenheit bzw. Durchbiegung 6 im Boden 3 der Titerplatte 1 unterschiedliche Lagen der Foki der Meßobjektive in den Reaktionsgefäßen 2 resultieren. Gemäß Figur 2 wird durch die Unebenheit bzw. Durchbiegung 6 im Boden 3 der Titerplatte 1 auch eine Variation 7 in der Lage der Reaktionsgefäße 2 über die gesamte Grundfläche 5 der Titerplatte 1 hervorgerufen. Hierdurch treffen bei Mehrfach-Parallel-Dosiersystemen einzelne Tropfen nicht mehr in das vorgesehene

Reaktionsgefäß 2, so daß die meist geforderte hohe Genauigkeit des Probenvolumens nicht mehr eingehalten wird. Darüber hinaus können hierdurch Querkontaminationen in benachbarten Reaktionsgefäßen 2 verursacht werden, die die Versuchsergebnisse verfälschen. Daher wird üblicherweise die Durchbiegung 6 und Variation 7 der Titerplatten 1 vor dem Einsatz in Screening- und/oder Synthese-Systemen durch aufwendige und separate Nachbehandlungen auf ein vertretbares Maß reduziert.

Um dennoch handelsübliche durchgebogene Titerplatten 1 in Screening- und/oder Synthese-System ohne aufwendige und separate Nachbehandlung einzusetzen zu können, zeigt die Figur 3 eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Planarisierungseinrichtung 21 für eine Aufnahmeeinrichtung 20 am Beispiel einer schematisch dargestellten Dosierstation 20a. Generell dient die erfindungsgemäße Planarisierungseinrichtung 21 zum Planarisieren der Titerplatte 1 nach deren Aufnahme in die Aufnahmeeinrichtung 20, wobei hierzu die Titerplatte 1 vor dem Durchführen der Grundoperation, wie beispielsweise Flüssigkeitsabgabe bzw. -aufnahme, durch Beaufschlagen mit einer Andrück- und/oder Anziehungskraft auf eine ebene Auflagefläche 8 planarisiert wird.

Bei dem hier dargestellten Ausführungsbeispiel weist die Planarisierungseinrichtung 21 eine ebene Auflageplatte 14 mit Auflageseite 23 und eine darauf angeordnete Vakuumplatte 9 mit Oberseite 24 auf, die bei diesem Ausführungsbeispiel die ebene Auflagefläche 8 bildet. Zunächst wird die zu planarisierende Titerplatte 1 auf die Oberseite 24 der Vakuumplatte 9 aufgelegt. Nachfolgend wird mittels einer in die Auflageplatte 14 integrierten Unterdruckeinrichtung 28 ein Unterdruck an die Oberseite 24 der Vakuumplatte 9 angelegt und hierdurch die Titerplatte 1 auf die ebene Auflagefläche 8 angezogen bzw. angedrückt. Die Unterdruckeinrichtung 28 weist hierzu einen Vakuumkanal 11 und einen Vakuumstutzen 12 auf, der mit einer hier nicht dargestellten Unterdruckquelle in Verbindung steht.

Um die Titerplatte 1 nahezu gleichmäßig über die gesamte Grundfläche 5, also flächenmäßig, durch den Unterdruck zu erfassen und hierdurch die Titerplatte 1 auf die ebene Auflagefläche 8 zu ziehen, ist der Vakuumkanal 11 in der Auflageplatte 14

in Querrichtung verlaufend angeordnet und weist mehrere senkrecht zur der Titerplatte 1 zugewandten Auflageseite 23 führende Vakuumverzweigungskanälen 11a-c auf. Die Vakuumverzweigungskanäle 11a-c münden in der Auflageseite 23 der Auflageplatte 14 und hierdurch entstehen auf der Auflageseite 23 mehrere verteilt angeordnete Ansaugnuten 22a-c. Zum homogenen flächenhaften Anziehen der Titerplatte 1 weist die auf der Auflageseite 23 angeordnete Vakuumplatte 9 bei dem hier dargestellten Ausführungsbeispiel mehrere poröse Schichten 25a-e auf, die aus mit versetzt gegeneinander angeordneten Durchbrüchen 26 ausgebildet sind. Hierdurch entstehen auf der Oberseite 24 der Vakuumplatte 9 eine Vielzahl von mit den Schichten 25a-e in Verbindung stehende Ansaugöffnungen 27.

Die Titerplatte 1 wird mittels dem nun jeweils an den Ansaugöffnungen 27 anliegenden Unterdruck entlang seiner gesamten Grundfläche 5 auf die ebene Auflagefläche 8 bzw. die Oberseite 24 der Vakuumplatte 9 angezogen, und damit flächenmäßig planarisiert. Hierbei wird der Unterdruck entweder während der Durchführung der Grundoperationen aufrecht erhalten oder zumindest solange bis eine Planarisierung bzw. ebene Titerplatte 1 gemäß Figur 1 erreicht ist. Wie der Vergleich der beiden in Figur 1 und 3 dargestellten Titerplatten 1 zeigt, wird durch die Planarisierung der Titerplatte 1 eine Verbesserung der Funktion einer Dosierstation 20a einer Screening- und Synthese-Systems erreicht, da die Durchbiegung 6 und die Variation 7 der Lage der Reaktionsgefäße 2 gemäß Figur 3 beseitigt ist. Hierdurch wird insbesondere bei Mehrfach-Parallel-Dosiersystemen eine exaktere Dosierung der Probenflüssigkeiten in die Reaktionsgefäße 2 sichergestellt.

Die Figur 4 zeigt eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Planarisierungseinrichtung 21' für eine Aufnahmeeinrichtung am Beispiel einer schematisch dargestellten Meßstation 20b eines Screening- und/oder Synthese-Systems. Die Planarisierungseinrichtung 21' weist eine Auflageplatte 14' in Form einer Meßsystemplatte 10 mit ebener Auflageseite 23' auf, die bei diesem Ausführungsbeispiel die ebene Auflagefläche 8 bildet. Zum Planarisieren der Titerplatte 1 wird diese direkt auf die Auflagefläche 8 aufgelegt und ein Unterdruck mittels einer gemäß Figur 3 nun in der Meßsystemplatte 10 integrierten Unterdruckeinrichtung 28' erzeugt. Hierdurch wird die Titerplatte 1 auf die ebene Auflagefläche 8 angezogen bzw. angedrückt und so die Durchbiegung 6 sowie die

Variation 7 der Lage der Reaktionsgefäße 2 beseitigt. Wiederum wird der Unterdruck während der Durchführung der Grundoperationen oder zumindest solange bis eine ebene Titerplatte 1 gemäß Figur 1 erreicht ist aufrecht erhalten. Auch denkbar ist, daß in der Auflageseite 23' mehrere Vakuumdichtungen derart angeordnet sind, daß die Titerplatte 1 auch nach dem Verschließen des Vakuumstutzens 12 und dem Abschalten der Unterdruckeinrichtung 28' dauerhaft während der Durchführung der Grundoperationen auf die ebene Auflagefläche 8 angezogen wird.

Im Unterschied zur Auflageplatte 14 in Figur 3 weist die Meßsystemplatte 10 in Figur 4 zusätzlich eine Vielzahl von integrierten Meßkanälen 13 auf. Diese Meßkanäle 13 sind bei dem hier dargestellten Ausführungsbeispiel als Sackbohrungen ausgebildet und in gleichem Rastermaß wie die Reaktionsgefäße 2 der Titerplatte 1 zwischen jeweils zwei Vakuumverzweigungskanälen 11a'-k' angeordnet. Durch diese Anordnung der Meßkanäle 13 sind optische Transmissionsmessungen mit einem Strahlengang durch den Boden 3 der Titerplatte 1 hindurch ermöglicht. Hierfür wird die Meßsystemplatte 10 oder zumindest der Boden 3 der Titerplatte 1 aus transparentem Material, wie beispielsweise Kunststoff, Glas oder Quarzglas gefertigt. Da unterhalb eines Meßkanals 13 lediglich der Boden 3 der Titerplatte 1 mit einer geringen Bodenstärke im vorzugsweise Submillimeterbereich verbleibt, wird hierdurch auch sichergestellt, daß der optische Strahlengang nicht beeinträchtigt wird.

In einer anderen hier nicht dargestellten Ausführungsform stehen die Meßkanäle 13 in direkter Verbindung mit dem Vakuumkanal 11 und können dadurch als Vakuumverzweigungskanäle zum Anziehen der Titerplatte 1 auf die ebene Auflagefläche 8 verwendet werden.

Die Figur 5 zeigt eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Planarisierungseinrichtung 21'' für eine Aufnahmeeinrichtung am Beispiel einer schematisch dargestellten Dosierstation 20a. Die Titerplatten 1 liegen vor der Planarisierung auf einer der Planarisierungseinrichtung 21'' zugehörigen ebenen Auflageplatte 14'' mit ebener Auflageseite 23'' auf, die bei diesem Ausführungsbeispiel die ebene Auflagefläche 8 bildet. Im Unterschied zu den Auflageplatten 14, 14' in den Figuren 3 und 4 weist diese Auflageplatte 14'' keine

integrierte Unterdruckeinrichtung 28, 28' auf. Zum Andrücken und/oder Anziehen der Titerplatte 1 auf die ebene Auflagefläche 8 weist die Planarisierungseinrichtung 21'' eine von oben in Pfeilrichtung 17 mit vorzugsweise mechanischer Kraft beaufschlagte Andruckplatte 15 auf. Diese Kraft wird beispielsweise hydraulisch, pneumatisch oder elektromotorisch erzeugt und wird während der Durchführung der Grundoperationen in der Dosierstation 20a aufrecht erhalten oder zumindest solange bis die Durchbiegung 6 und die Variation 7 der Reaktionsgefäße 2 der Titerplatte 1 gemäß Figur 5 beseitigt ist. Die Andruckplatte 15 weist bei dem hier dargestellten Ausführungsbeispiel eine der Titerplatte 1 angepaßte Größe auf, um ein flächenhaftes Andrücken der Titerplatte 1 auf die ebene Auflagefläche 8 zu bewirken. Um hierbei eine Beschädigung der Reaktionsgefäße 2 der Titerplatte zu vermeiden, wird die Titerplatte 1 falls erforderlich vor dem Anpressen mit einer ebenen Deckplatte abgedeckt.

Erfindungsgemäß kann die Andruckplatte 15 beaufschlagende Kraft auch magnetisch, insbesondere elektromagnetisch, erzeugt werden. Um hierbei einen elektromagnetischen Kraftschluß zwischen der Andruckplatte 15 und der ebenen Auflageplatte 14'' zu ermöglichen, werden die erforderlichen Magnete und/oder Elektromagnete in der Andruckplatte 15 und/oder in der ebenen Auflageplatte 14'' angeordnet.

Nach einem besonderen Gedanken der Erfindung wird die jeweilige Ausführungsform der Andruckplatte 15 den Anforderungen der jeweiligen Arbeitsstation des Screening- und/oder Synthesystems und damit der jeweils durchzuführenden Grundoperation angepaßt. Gemäß Figur 5 ist die Andruckplatte 15 für eine Dosierstation 20a in Art einer Lochplatte mit mehreren als Bohrung 16 ausgebildeten Ausnehmungen 30 ausgeführt. Hierbei sind die Ausnehmungen 30 im gleichem Rastermaß wie die Reaktionsgefäße 2 auf der Titerplatte 1 angeordnet, um von oben einen freien Zugang zu den Reaktionsgefäßen 2 der Titerplatte 1 und damit die Flüssigkeitsabgabe oder -aufnahme zu ermöglichen.

Die Figur 6 zeigt eine weitere Ausführungsform der erfindungsgemäßen Planarisierungseinrichtung 21''' mit einer Andruckplatte 15 zum Planarisieren von Titerplatten 1 für eine Meßstation 20b. Es zeigt sich, daß diese Andruckplatte 15

identisch zur Ausführungsform der Andruckplatte 15 in Figur 5 mit in gleichem Rastermaß wie die Reaktionsgefäße 2 der Titerplatte 1 in Form von Bohrungen 16 angeordneten Ausnehmungen 30 ausgebildet ist. Bei diesem Ausführungsbeispiel ermöglichen die Ausnehmungen 30 eine optische Transmissionsmessung von oben und unten durch die bereits in die Reaktionsgefäße 2 eingefüllten flüssigen Proben hindurch. Für diese optischen Messungen ist die der Planarisierungseinrichtung 21''' zugehörige Auflageplatte 14''' in Form einer ebenen Meßsystemplatte 10' ohne Unterdruckeinrichtung 28', aber mit bereits oben beschriebenen optischen Meßkanälen 13 ausgebildet. Die bei der optischen Messung zum Einsatz kommenden optischen Elemente, wie beispielsweise CCD-Detektionselemente, können entweder außerhalb der Titerplatte 1 und bevorzugt direkt unterhalb des Bodens 36 der Meßsystemplatte 10' den Meßkanälen 13 gegenüberliegend oder aber auch innerhalb der Titerplatte 1 in den Meßkanälen 13 angeordnet werden. Hierfür besteht die Meßsystemplatte 10' oder zumindest der Boden 36 der Meßsystemplatte 10' aus transparentem Material, wie beispielsweise aus Kunststoff, Glas oder Quarzglas. Für die Durchführung der optischen Messung wird zunächst die Titerplatte 1 gemäß Figur 6 auf die ebene Auflageseite 23''' der Meßsystemplatte 10' aufgelegt, wobei diese die ebene Auflagefläche 8 bildet. Danach wird, wie bereits beschrieben, die Auflageplatte 15 von oben in Pfeilrichtung 17 mit hydraulisch, pneumatisch, elektromotorisch oder magnetisch erzeugter Kraft beaufschlagt. Hierdurch wird die herstellungsbedingte Durchbiegung 6 und die Variation 7 in der Lage der Reaktionsgefäße 2 der Titerplatte 1, wie in Figur 6 gezeigt, beseitigt und eine ebene Titerplatte gemäß Figur 1 erzeugt. Hierdurch ist die relative Lage der Reaktionsgefäße 2 in der Titerplatte 1 zueinander exakt definiert und damit die Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse sichergestellt. Schließlich wird die optische Transmissionsmessung mit dieser ebenen Titerplatte 1 durchgeführt.

Ein anderer besonderer Gedanke der Erfindung besteht darin, neben der Planarisierung der Titerplatte 1 durch flächenhaftes Anziehen und/oder Andrücken auch ein punktwises Anziehen und/oder Andrücken der Titerplatte 1 auf die ebene Auflagefläche 8 zu realisieren. Hierzu zeigt die Figur 7 eine weitere bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Planarisierungseinrichtung 21'''' mit Andruckstiften 19a-c zur Planarisierung von Titerplatten 1 für eine Meßstation 20b.

~~Hierbei werden einzelne oder vorzugsweise auf einer nicht dargestellten~~

Andruckplatte 15 angeordnete Andruckstifte 19a-c zum Andrücken der Titerplatte 1 auf die ebene Auflagefläche 8 von oben in Pfeilrichtung 17 mit hydraulisch, pneumatisch oder elektromotorisch erzeugter Kraft beaufschlagt. Die Andruckstifte 19a-c sind derart beabstandet parallel zueinander angeordnet, daß sie beim Beaufschlagen der Kraft auf die Titerplatte 1 auf die Wandbereiche 4 zwischen zwei Reaktionsgefäßen 2 der Titerplatte 1 aufdrücken. Durch diese Ausführungsform wird die Titerplatte 1 lediglich lokal an diesen Wandbereichen 4 auf die ebene Auflagefläche 8 angedrückt und damit in Teilbereichen planarisiert. Da die Andruckstifte 19a-c aber vorzugsweise verteilt über die Grundfläche 5 der Titerplatte 1 angeordnet sind, wird auch mit dieser Ausführungsform eine Planarisierung bzw. zumindest eine Verringerung oder ein Ausgleich der herstellungsbedingten Durchbiegung 6 und der Variation 7 der Lage der Reaktionsgefäße 2 über die gesamte Grundfläche 5 der Titerplatte 1 erreicht.

Ebenfalls denkbar ist, daß zum punktwisen Anziehen und/oder Andrücken der Titerplatte 1 auf die ebene Auflagefläche 8 in den in Figuren 5 und 6 gezeigten Andruckplatten 15 sowie Auflageplatten 14'', 14''' lediglich in lokalen Bereichen der Auflageseite 23'', 23''' Magnete angeordnet werden. Auch denkbar ist, daß hierzu die in Figuren 3 und 4 dargestellten Auflageplatten 14, 14' mit Unterdruckeinrichtung 28, 28' lediglich mit in lokalen Bereichen der Auflageseite 23, 23' angeordneten Ansaugnuten 22a-c ausgebildet werden.

Generell können durch die Erfindung Titerplatten 1 mit herstellungsbedingten Durchbiegungen 6 planarisiert werden. Damit können ohne Nachteile für die Funktionalität bzw. Effektivität in Screening- und/oder Synthesesystemen spritzgußtechnisch hergestellte Titerplatten 1 eingesetzt werden. Hierdurch können auch die Herstellungsanforderungen an die Titerplatten 1, und insbesondere an die Titerplatten 1 mit einer sehr hohen Zahl von Reaktionsgefäßen, wie beispielsweise 1536-Reaktionsgefäße, bezüglich der Ebenheit und der Durchbiegung deutlich reduziert werden.

Bezugszeichen:

1	Titerplatte
1a	Titerplattenrahmen
2	Reaktionsgefäß
3	Boden
4	Wandbereich
5	Grundfläche
6	Durchbiegung
7	Variation
8	ebene Auflagefläche
9	Vakuumpalte
10, 10'	Meßsystemplatte
11	Vakuumkanal
11a-c	Vakuumverzweigungskanäle
11a'-k'	Vakuumverzweigungskanäle
12	Vakuumstutzen
13	optischer Meßkanal
14-14''''	ebene Auflageplatte
15	Andruckplatte
16	Bohrung
17	Kraftrichtung
19a-c	Andruckstift
20	Aufnahmeeinrichtung
20a	Dosierstation
20b	Meßstation
21-21''''	Planarisierungseinrichtung
22a-c	Ansaugstutzen
22a'-k'	Ansaugstutzen
23-23''''	Auflageseite
24	Oberseite
25a-e	Schichten
26	Durchbrüche
27	Ansaugöffnungen

28, 28'	Unterdruckeinrichtung
30	Ausnehmungen
36	Boden

Patentansprüche:

1. Vorrichtung, wie Screening- und/oder Synthese-System, zur Durchführung mindestens einer Grundoperation, wie Zugeben, Abgeben, Überführen, Umsetzen, Detektieren, an in Reaktionsgefäßen (2) eines Substanzträgers (1), insbesondere einer Titerplatte, enthaltenen Proben mit mindestens einer Aufnahmeeinrichtung (20) zur Aufnahme des Substanzträgers (1),

dadurch gekennzeichnet, daß

die Aufnahmeeinrichtung (20) eine Planarisierungseinrichtung (21, 21', 21'', 21''', 21''') aufweist, die den Substanzträger (1) vor dem Durchführen der Grundoperation durch Beaufschlagen mit einer Andrück- und/oder Anziehungskraft auf eine ebene Auflagefläche (8) planarisiert.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Planarisierungseinrichtung (21, 21') zum Andrücken und/oder Anziehen des Substanzträgers (1) auf die Auflagefläche (8) eine Unterdruckeinrichtung (28, 28') aufweist.
3. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Unterdruckeinrichtung (28, 28') mindestens einen mit der Auflagefläche (8) in Verbindung stehenden Vakuumkanal (11) aufweist, der mit einer Unterdruckquelle in Verbindung steht.
4. Vorrichtung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Vakuumkanal (11) in einer ebenen Auflageplatte (14, 14') derart angeordnet ist, daß die Auflageplatte (14, 14') auf der dem Substanzträger (1) zugewandten Aufgeseite (23, 23') mehrere Ansaugnuten (22a-c, 22a'-k') aufweist.
5. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Aufgeseite (23, 23', 23'', 23''') der Auflageplatte (14, 14', 14'', 14''') die Auflagefläche (8) bildet.

6. Vorrichtung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen dem Substanzträger (1) und der Auflageseite (23) der Auflageplatte (14) eine Vakuumplatte (9) angeordnet ist, wobei die Oberseite (24) der Vakuumplatte (9) die Auflagefläche (8) bildet.
7. Vorrichtung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Vakuumplatte (9) zum homogenen Anziehen des Substanzträgers (1) mindestens eine poröse Schicht (25a) aufweist.
8. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Planarisierungseinrichtung (21'', 21''', 21''') zum Andrücken des Substanzträgers (1) auf die Auflagefläche (8) eine mit Kraft beaufschlagbare Andruckplatte (15) aufweist.
9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Andruckplatte (15) von oben durch mechanische Kraft beaufschlagbar ist.
10. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Andruckplatte (15) durch elektromagnetische Kraft beaufschlagbar ist.
11. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Andruckplatte (15) zum Andrücken des Substanzträgers (1) auf die Auflagefläche (8) mehrere Andruckstifte (19a-c) aufweist.
12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Andruckstifte (19a-c) derart auf der Andruckplatte (15) verteilt angeordnet sind, daß sie auf Wandbereiche (4) zwischen zwei Reaktionsgefäßen (2) des Substanzträgers (1) aufdrücken.
13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 8 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Andruckplatte (15) mindestens eine Ausnehmung (30) derart aufweist, daß für die Durchführung mindestens einer der in Anspruch 1 genannten Grundoperationen die Reaktionsgefäße (2) frei zugänglich sind.

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Ausnehmungen (30) als auf der Andruckplatte (15) in gleichem Rastermaß wie die Reaktionsgefäße (2) auf dem Substanzträger (1) angeordnete Bohrungen (16) ausgebildet sind.
15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Auflageplatte (14', 14'') und/oder Vakuumplatte (9) zur Aufnahme und/oder zum Anschluß von Detektionselementen eine Vielzahl von Meßkanälen (13) aufweist, die in gleichem Rastermaß wie die Reaktionsgefäße (2) auf dem Substanzträger (1) angeordnet sind.
16. Verfahren zur Durchführung mindestens einer Grundoperation, wie Zugeben, Abgeben, Überführen, Umsetzen, Detektieren, an in Reaktionsgefäßen (2) eines Substanzträgers (1), insbesondere einer Titerplatte, enthaltenen Proben, dadurch gekennzeichnet, daß

vor dem Durchführen der Grundoperation der Substanzträger (1) durch Beaufschlagen mit einer Andrück- und/oder Anziehungskraft planarisiert wird.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Substanzträger (1) in einer Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 planarisiert wird.

Zusammenfassung

Es wird eine Vorrichtung, wie Screening- und/oder Synthese-System, zur Durchführung mindestens einer Grundoperation, wie Zugeben, Abgeben, Überführen, Umsetzen, Detektieren, an in Reaktionsgefäßen eines Substanzträgers, insbesondere einer Titerplatte, enthaltenen Proben mit mindestens einer Aufnahmeeinrichtung zur Aufnahme des Substanzträgers und ein entsprechendes Verfahren beschrieben. Die erfindungsgemäße Vorrichtung weist eine Aufnahmeeinrichtung mit einer Planarisierungseinrichtung auf, die den Substanzträger vor dem Durchführen der Grundoperation durch Beaufschlagen mit einer Andrück- und/oder Anziehungskraft auf eine ebene Auflagefläche planarisiert.

Hierdurch werden herstellungsbedingte Durchbiegungen und/oder Unebenheiten der für die parallele Versuchsdurchführung in Screening- und/oder Synthesesystemen einzusetzenden großflächigen Titerplatte mit einer Vielzahl von Reaktionsgefäßen über die gesamte Grundfläche der Titerplatte ausgeglichen oder beseitigt. Durch die Erfindung wird die Funktionalität von hochintegrierten Screening- und/oder Synthesesystemen verbessert, da Titerplatten mit herstellungsbedingten Durchbiegungen ohne Probleme eingesetzt werden können.

Figur 3

Fig. 1a

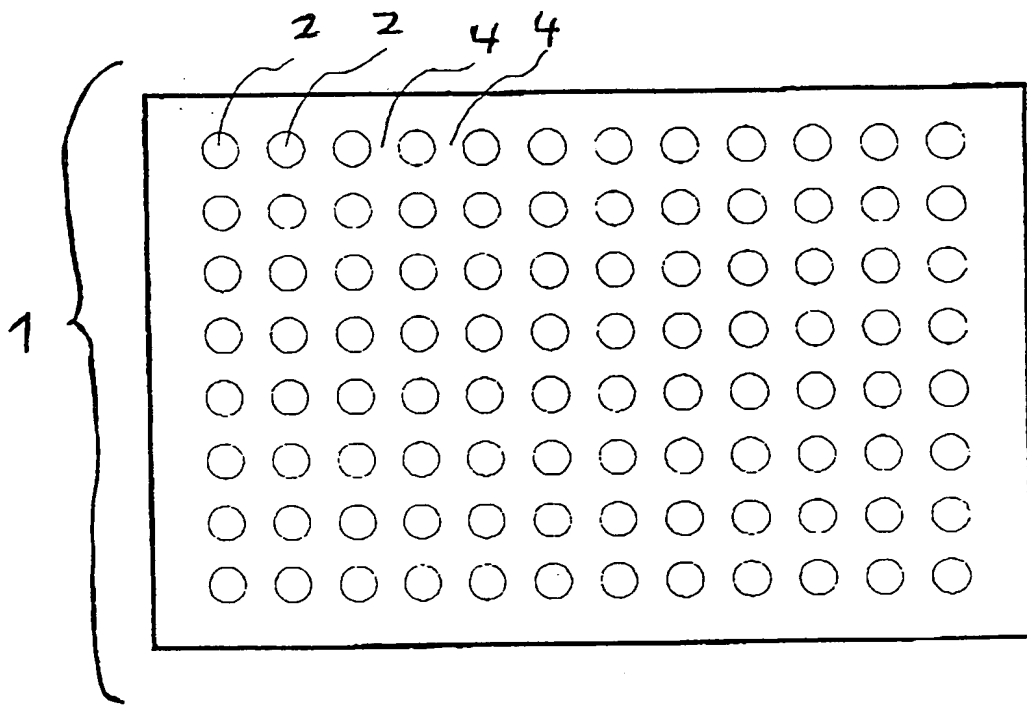
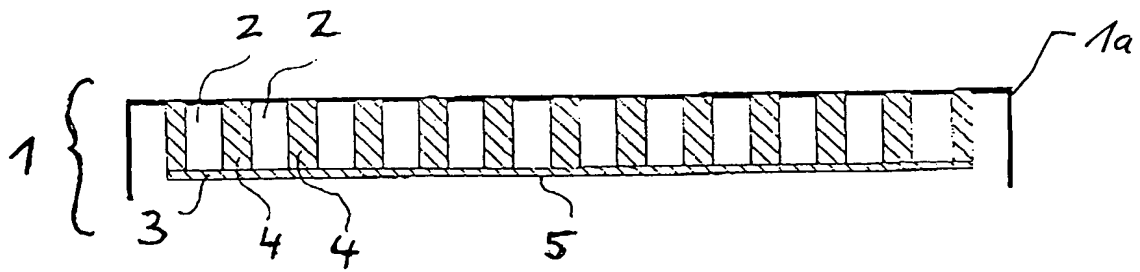


Fig. 1b

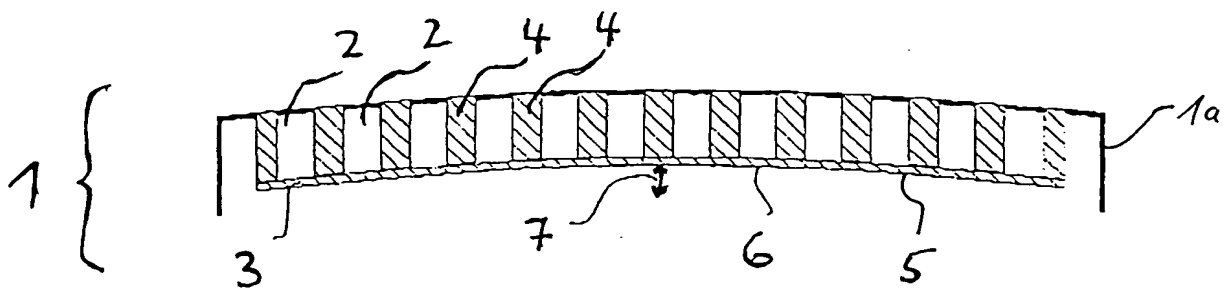


Fig. 2

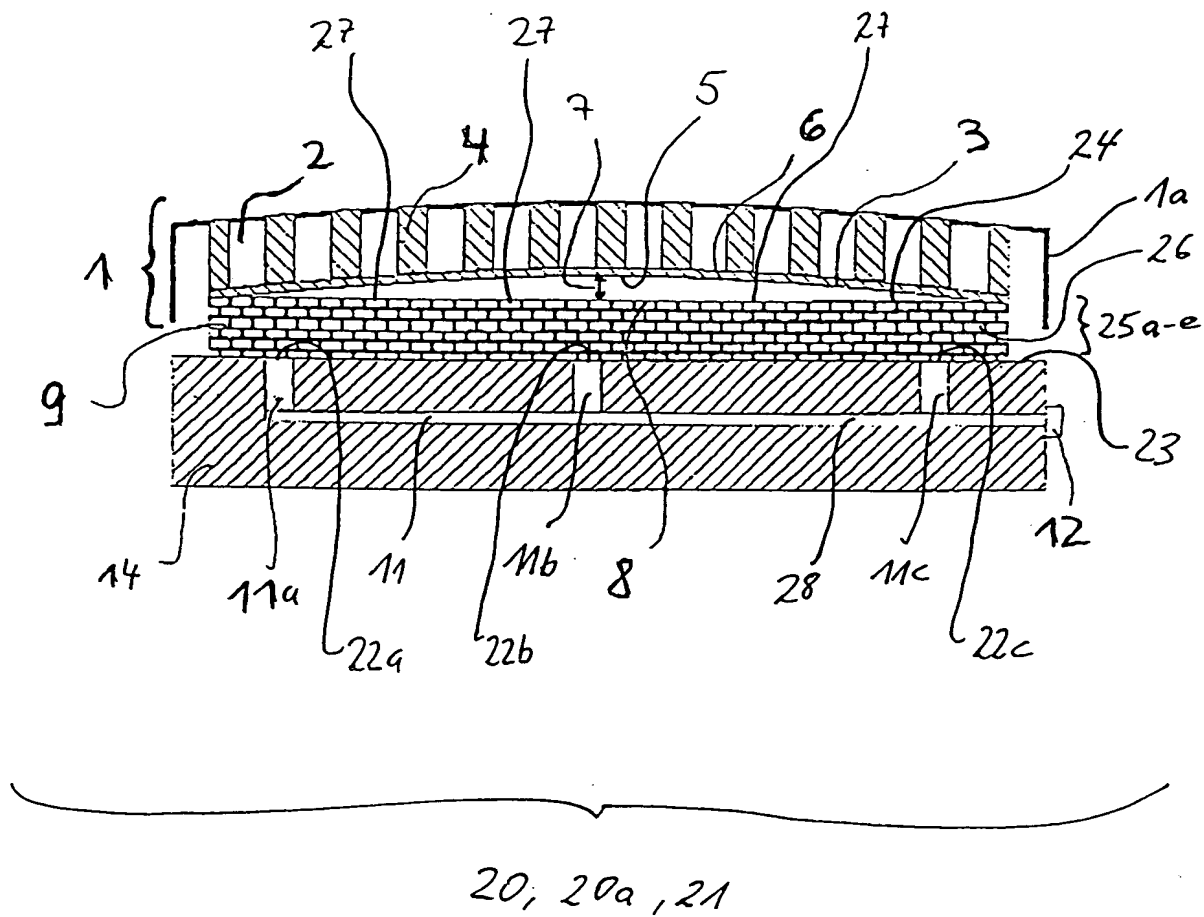


Fig. 3

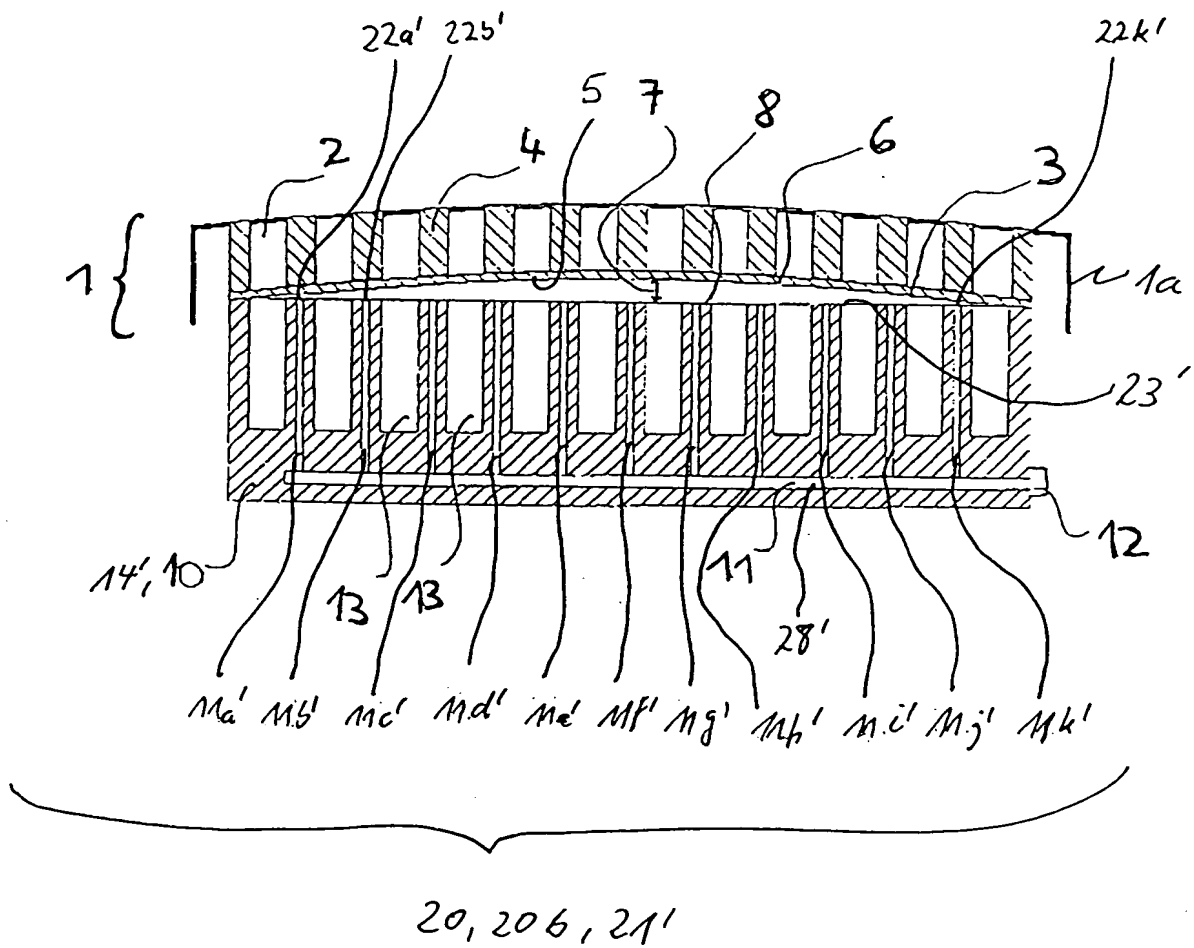


Fig. 4

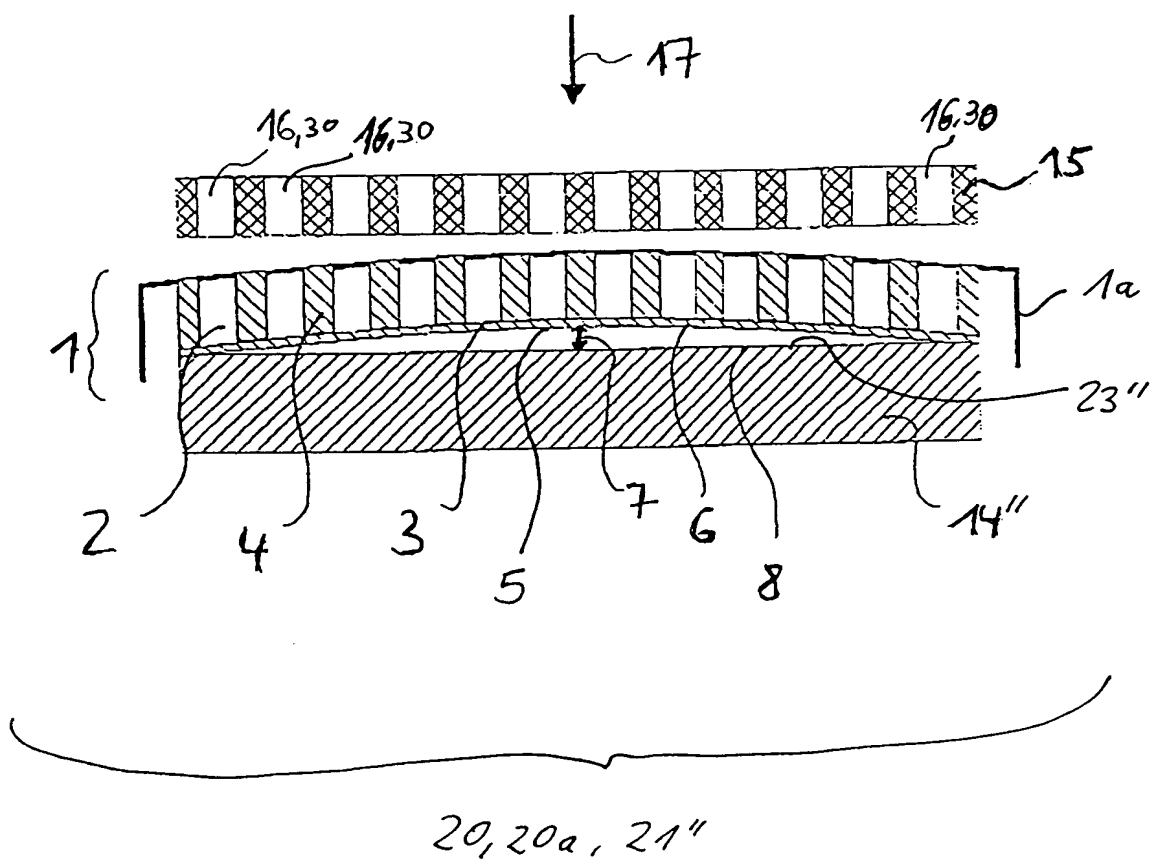


Fig. 5

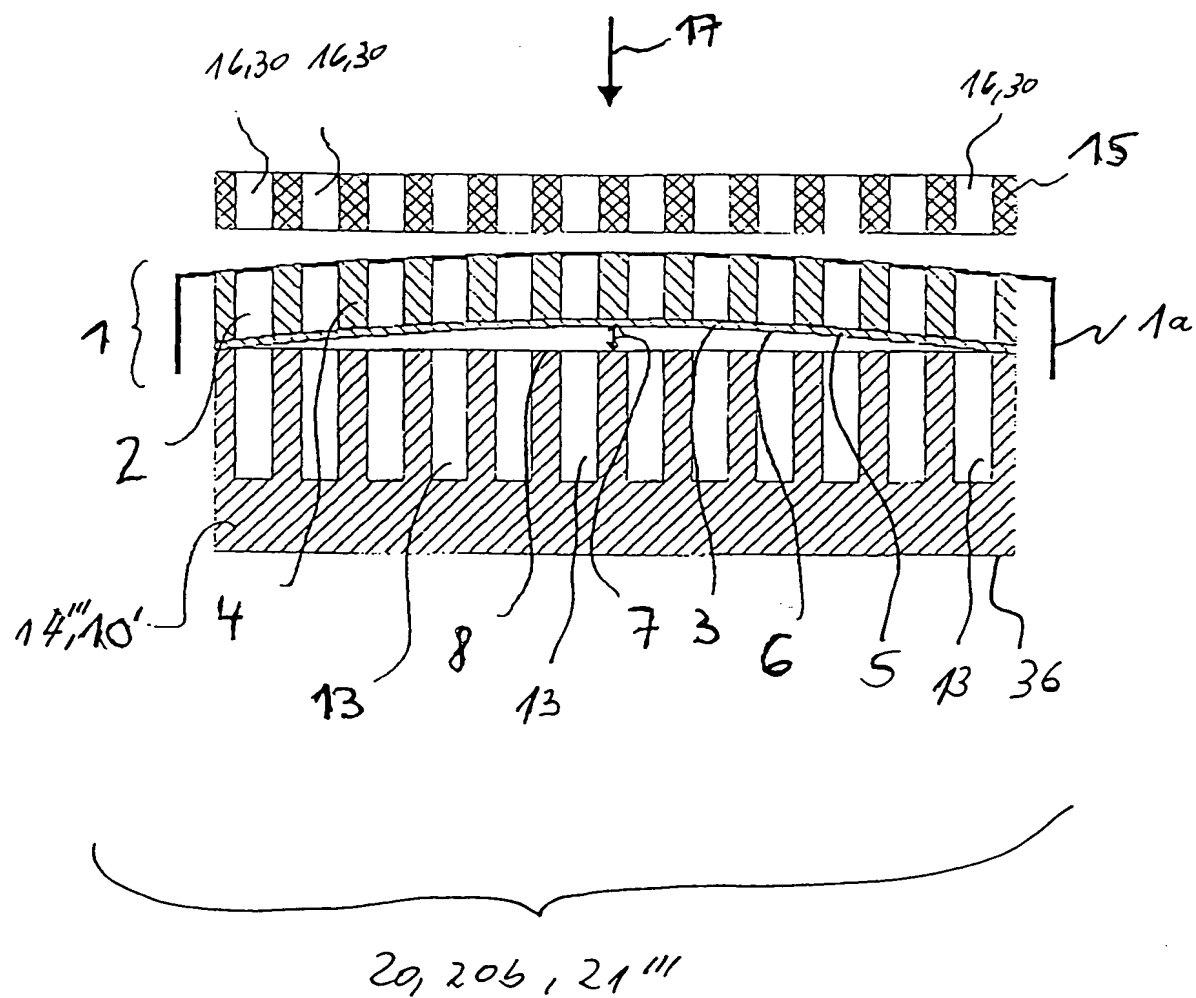


Fig. 6

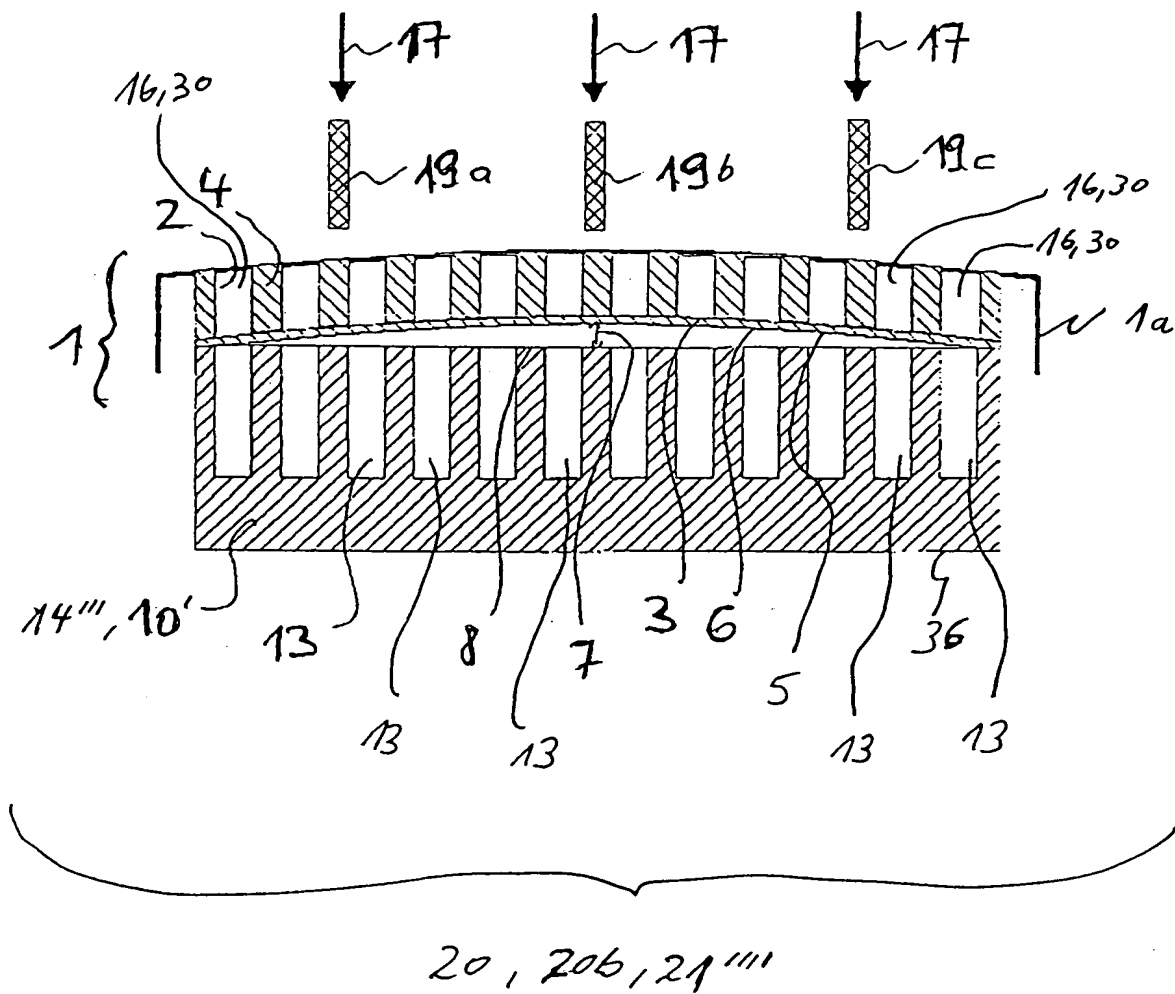


Fig. 7

